

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main
Abteilung für Kardiologie
(Leiter: Prof.Dr.med.M. Kaltenbach)

VERGLEICH DER ANTIARRHYTHMISCHEN WIRKUNG VON
PRAJMALIUM-BITARTRAT ORAL UND LIDOCAIN I.V.
BEIM FRISCHEN HERZINFARKT.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Sibylle Schreiber
aus Offenbach am Main

Frankfurt a.M. 1979

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main
Abteilung für Kardiologie
(Leiter: Prof.Dr.med.M. Kaltenbach)

VERGLEICH DER ANTIARRHYTHMISCHEN WIRKUNG VON
PRAJMALIUM-BITARTRAT ORAL UND LIDOCAIN I.V.
BEIM FRISCHEN HERZINFARKT.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Sibylle Schreiber
aus Offenbach am Main

Frankfurt a.M. 1979



Dekan : Prof.Dr.med. H.J. Müller
Referent : ~~Prof.~~ Doz.Dr.med.W.-D. Bussmann
Korreferent : Prof.Dr.med. R. Klinke

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 10. 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550820_0014

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 35 Patienten mit frischem Herzinfarkt wurde die Zahl der ventrikulären Extrasystolen und Salven mit Hilfe einer automatischen Arrhythmieschreibung (Magnetband) registriert. Nach Randomisierung blieben 17 Patienten ohne antiarrhythmische Therapie und bildeten die Kontrollgruppe, 9 Patienten bekamen 20 mg Prajmalium-bitartrat (Neo-Gilurytma^R) oral dreimal in 4-stündlichen Intervallen (Gesamtdosis 60 mg). Weitere 9 Patienten erhielten eine Dauerinfusion von 2,1 mg Lidocain (Xylocain^R) pro Minute (entsprechend einer Tagesdosis von 3 g). In beiden Medikamentengruppen kam es zu einer signifikanten Abnahme der ventrikulären Extrasystolen im Vergleich zum spontanen Verlauf in der Kontrollgruppe. Sechs Stunden nach Therapiebeginn ist die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen in der Prajmaliumgruppe auf 37 % und in der Lidocaingruppe auf 51 % des Ausgangswertes reduziert, während in der Kontrollgruppe noch eine Zunahme zu verzeichnen ist (169 %). Die maximale Wirkung ist nach 10 Stunden erreicht: unter Prajmalium auf 5 %, unter Lidocain auf 20 %. Die Wirkung von Prajmalium auf die ventrikulären Extrasystolen setzte früher ein und war etwas ausgeprägter als die von Lidocain.

Die ventrikulären Salven wurden durch Prajmalium weitgehend beseitigt, während es mit Lidocain nur zu einer mässigen, nicht signifikanten Abnahme der Salven kam. Acht Stunden nach Therapiebeginn wurde mit Prajmalium eine Reduktion auf 8 %, mit Lidocain nur auf 79 % des Ausgangswertes erzielt. Der Effekt von Prajmalium auf die ventrikulären Salven war signifikant stärker ausgeprägt als der des Lidocain.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass Prajmalium-bitartrat in oraler Form bei ventrikulären Rhythmusstörungen nach frischem Herzinfarkt alternativ zur intravenösen Lidocain-Infusion eingesetzt werden kann.

Wenn bei Ablauf eines frischen Herzinfarktes gehäuft ventrikuläre Rhythmusstörungen auftreten, hat sich die intravenöse Gabe von Lidocain als Mittel der Wahl durchgesetzt (6,7,8,11,19,22,25,28,35). Einige Autoren empfehlen sogar die prophylaktische Anwendung bei jedem auf die Intensivstation aufgenommenen Infarktpatienten (2,18,20,22,35).

Die antiarrhythmische Wirkung von Prajmalium-bitartrat ist bei Patienten mit ventrikulärer Dauerextrasystolie durch zahlreiche Untersuchungen belegt (4,5,8,17,24,29,30,31,32,34). Auch konnte die Wirksamkeit der Substanz bei Patienten mit Herzinfarkt durch Vergleich mit einer nicht behandelten Kontrollgruppe nachgewiesen werden (4).

In der Regel wird in der akuten Infarktphase jedoch intravenösen Antiarrhythmica der Vorzug gegeben. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Wirkung von intravenösem Lidocain mit oral gegebenem Prajmalium-bitartrat verglichen. Dabei werden Angaben über den Wirkungseintritt beider Substanzen und das Ausmaß der Reduktion von ventrikulären Extrasystolen und Salven gegenüber einer nicht behandelten Kontrollgruppe gemacht.

PATIENTEN UND METHODIK

35 Patienten mit gesichertem Infarkt, die spontan mindestens 7 und höchstens 250 ventrikuläre Extrasystolen pro Stunde aufwiesen, wurden untersucht. Zur Feststellung der spontanen Häufigkeit der ventrikulären Extrasystolie wurde ein Beobachtungszeitraum von 4 - 6 Stunden ohne antiarrhythmische Therapie bei allen Patienten eingehalten. Einige Patienten mit initial zu hoher Anzahl bedrohlicher Extrasystolen und Salven konnten nicht nach dem vorgesehenen Schema behandelt werden. Sie erhielten sofort Lidocain i.v.

Die verbleibenden Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 in eine Kontroll- und Medikamentengruppe randomisiert. Zunächst wurden 9 Patienten oral mit Prajmalium-bitartrat (Neo-Gilurytmal^(R), Giulini-Pharma, Hannover) behandelt. Nach Abschluss der Untersuchungsphase mit Prajmalium wurde 9 weiteren Patienten Lidocain (Xylocain^(R), Pharma Stern GmbH, Wedel/Holstein) intravenös infundiert. Die Kontrollgruppe mit 17 Patienten blieb ohne antiarrhythmische Therapie.

Das mittlere Alter betrug 58 Jahre. 9 der 17 Patienten hatten einen Hinterwand- und 7 Patienten einen Vorderwandinfarkt. Bei einem Patienten konnte eine genaue Infarktklassifikation nicht vorgenommen werden. Der Infarkteintritt, der mit der Schmerzanamnese abgeschätzt wurde, lag bei Überwachungsbeginn im Mittel 3,5 Stunden zurück. In der Prajmaliumgruppe mit einem mittleren Alter von 60 Jahren hatten 3 Patienten einen Vorderwand- und 6 Patienten einen Hinterwandinfarkt. Der Infarkteintritt lag im Mittel 5,7 Stunden zurück. In der Lidocaingruppe (n = 9) mit einem mittleren Alter von 54 Jahren lag bei 4 Patienten ein Vorderwand- und bei 5 Patienten ein Hinterwandinfarkt vor. Der Infarkteintritt lag im Mittel 5,4 Stunden zurück.

REGISTRIERUNG DER RHYTHMUSSTÖRUNGEN

Die Erfassung der ventrikulären Extrasystolen und Salven erfolgte durch kontinuierliche Magnetbandaufzeichnung des EKG (Meditape AR, Fa. Siemens, Erlangen). Mit Hilfe einer Arrhythmie-Elektronik werden alle auftretenden Rhythmusstörungen , ebenso wie Artefakte automatisch auf Registrierpapier ausgeschrieben. Die in den EKG-Kurven enthaltenen Extrasystolen und Salven wurden in 1-2-Stunden - Intervallen von Hand ausgezählt. Zur Kontrolle der

manuellen Auswertung diente die gleichzeitige Aufzeichnung von Herzfrequenz und Arrhythmiehäufigkeit pro 30 Sekunden auf einem Trendrekorder.

ABLAUF DER UNTERSUCHUNG

Nach der Vorphase ohne Therapie erhielten die Patienten der Prajmaliumgruppe 3 mal in 4-stündigem Abstand 20 mg Prajmalium-bitartrat (Gesamtdosis 80 mg) mit anschließender 18-stündiger Auslassungsphase ohne Therapie. Die Beobachtungsdauer betrug damit einschliesslich der Vorphase 32 Stunden.

In der Lidocaingruppe begann nach Abschluss der 4-6-stündiger Vorphase die intravenöse Dauerinfusion mit Lidocain. Mit einer Infusionspumpe (PERFUSOR, Braun, Melsungen) wurde 2,1 mg/min, entsprechend einer Dosis von 3000 mg in 24 Stunden, eingestellt. Zur Auswertung wurden die ersten 32 Stunden einschliesslich der Vorphase herangezogen. Nur bei 3 Patienten wurde die Lidocain-Therapie mit einer Bolus-Injektion (100 mg in 3 min i.v.) eingeleitet. Bei ihnen war es während der Vorphase zum Auftreten von ventrikulären Tachykardien und gehäuften Salven gekommen, sodass eine Sofort-Therapie angezeigt schien. Bei den übrigen Patienten wurde mit der Dauerinfusion begonnen, da eine Bolus-Injektion nicht erforderlich war.

Die Auswertung erfolgte durch Vergleich der absoluten Anzahl von ventrikulären Extrasystolen pro Stunde bzw. Salven pro Stunde in den drei Gruppen, sowie der relativen Werte in Prozent zur Vorphase. Die Signifikanz wurde mit dem unpaaren Student'schen t-Test bei zweiseitiger Irrtumswahrscheinlichkeit (2 p) berechnet.

ERGEBNISSE

Vergleichbarkeit der Gruppen

Die 4-6 stündige Vorphase diente zur Ermittlung vergleichbarer Ausgangswerte in den drei Gruppen. In der Kontrollgruppe traten zu diesem Zeitpunkt 43 ± 14 ($\pm$ SEM) ventrikuläre Extrasystolen (VES) pro Stunde auf, in der Lidocaingruppe 41 ± 11 VES/h und in der Prajmaliumgruppe 49 ± 21 VES/h auf. Signifikante Unterschiede zwischen den Werten bestanden nicht (Abb. 1, Tab. I). Lediglich bei den Ausgangswerten der ventrikulären Salven ergaben sich Unterschiede, wenn auch ohne statistische Signifikanz (Kontrollgruppe 2,2; Lidocaingruppe 5,1 und Prajmalium 6,9 Salven/h).

Bezüglich der Enzymwerte (SGOT, CK und LDH) ergaben sich in den 3 Gruppen keine Unterschiede. Insbesondere waren die größten gemessenen Creatin_kinase-Werte in den drei Gruppen gleich, so dass auf eine im Mittel gleich grosse Infarktausdehnung geschlossen werden kann. Hinsichtlich des Serum-Kalium-Wertes ergaben sich zwischen Kontroll- und Lidocaingruppe keine Unterschiede. Lediglich in der Prajmaliumgruppe war der Kalium-Wert niedriger (Abb. 2).

Ventrikuläre Extrasystolen

Eine Abnahme der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen ist in den beiden Medikamenten-, aber auch in der Kontrollgruppe zu beobachten. Sechs Stunden nach Gabe von Prajmalium ist die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen mit 13 VES/h gegenüber 34 VES/h in der Kontrollgruppe deutlich niedriger, 8 Stunden nach Therapiebeginn ist auch der Unterschied zwischen Xylocaingruppe mit 11 VES/h gegenüber 31 VES/h in der Kontrollgruppe deutlich. Zehn Stunden nach Therapiebeginn

beträgt die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen in der Prajmaliumgruppe nur noch 1,7 VES/h, in der Lidocaingruppe 5,3 VES/h, während in der Kontrollgruppe noch 31 VES/h gezählt wurde (Abb. 3, Tab. II).

Setzt man für jeden Patienten die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro Stunde in der Vorphase gleich 100 Prozent (Abb. 4, Tab. II), wird die Trennung zwischen der Kontrollgruppe und den beiden Medikamentengruppen deutlicher. Während in der Kontrollgruppe noch eine Zunahme der ventrikulären Extrasystolen zu verzeichnen ist, kommt es in der Prajmalium- und Lidocaingruppe zur sofortigen Abnahme der Extrasystolenzahl. Allerdings wird auch hier ein signifikanter Unterschied zum Kontrollkollektiv erst nach 6 Stunden erreicht. Nach 8 - 10 Stunden ist die Vollwirkung beider Substanzen erreicht und die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen auf 6 % (Prajmalium) bzw. 20 % (Lidocain) reduziert. Zur gleichen Zeit liegt die Extrasystolenzahl in der Kontrollgruppe noch bei 180 %.

Formal scheint Prajmalium etwas früher und etwas ausgeprägter als Lidocain die ventrikulären Extrasystolen zu reduzieren. Allerdings war die Zahl der ventrikulären Extrasystolen nur einmal (10. Stunde) signifikant niedriger als in der Lidocaingruppe. Insgesamt ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in den Verlaufskurven beider Substanzen (Abb. 4

VENTRIKULÄRE SALVEN

Die Anzahl der ventrikulären Salven in der Kontrollgruppe war im Verlauf durch eine deutliche Zunahme, besonders innerhalb der ersten 4 Stunden gekennzeichnet (285 %).

Es folgte eine spontane Abnahme, allerdings mit erheblicher Streubreite. Auch unter Lidocain nahmen die Salven anfangs noch zu, doch erfolgte dann eine eindeutige, wenn auch schwankende Reduktion. Obgleich die Anzahl der ventrikulären Salven in der Lidocaingruppe ständig unter der Kontrollgruppe lag, liess sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellen (Abb. 5, Tab. III).

Unter der Therapie mit Prajmalium-bitartrat fehlte die Zunahme der Salven. Die Reduktion erfolgte rasch und anhaltend, bis es zur vollständigen Eliminierung auf Werte zwischen 4 und 1 % in der 12. Stunde kam. Ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe war bereits 2 Stunden nach Therapiebeginn vorhanden. Zu bemerken ist ausserdem, dass nicht nur gegenüber der Kontrollgruppe, sondern auch gegenüber der Lidocaingruppe signifikant weniger Salven registriert wurden (Abb. 5, Tab. III).

DISKUSSION

Grundsätzlich bestehen besondere Schwierigkeiten in der Initialphase des Infarktes, die Effektivität antiarrhythmischer Substanzen nachzuweisen. Das liegt insbesondere daran, dass der spontane Verlauf der ventrikulären Extrasystolen von Patient zu Patient sehr schwankt, insgesamt initial jedoch zunächst noch eine Zunahme, dann aber eine langsame spontane Reduktion der Extrasystolie aufweist. Eine Kontrollgruppe ohne antiarrhythmische Therapie ist deshalb unerlässlich. Ausserdem sollte die Vergleichbarkeit der Kollektive gegeben sein: der Zeitpunkt des Infarkteintritts, die Infarktlokalisation, das mittlere Alter, die Infarktgrösse (CK-Werte) und die Kaliumwerte waren in allen drei untersuchten Gruppen annähernd gleich.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass beim akuten Herzinfarkt mit Prajmalium-bitartrat oral oder mit Lidocain intravenös die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen in etwa gleichem Umfang reduziert werden können. Dabei sind Dosen von 20 mg Prajmalium oral 3 mal in 4 stündlichen Abständen und von 2,1 mg Lidocain intravenös pro Minute, entsprechend 3 g/24 Stunden, als annähernd äquivalent anzusehen. Bei Prajmalium scheint die Maximalwirkung etwas ausgeprägter zu sein. Ausserdem ergibt sich bezüglich des Wirkungseintritts ein gewisser Vorteil für Prajmalium. Die Reduktion der Extrasystolie gegenüber der Kontrollgruppe ist für die mit Prajmalium behandelten Patienten nach 6 Stunden, für die mit Lidocain behandelten Patienten jedoch erst nach 8 Stunden signifikant. Dieser Befund ist auffällig, da offenbar die übliche intravenöse Dauerinfusion von Lidocain keine raschere Wirkung ergibt. Auch bei den 3 Patienten, die initial 100 mg i.v. als Bolus erhielten, kam es nicht zu einer besonders raschen Reduktion der Extrasystolie.

Insgesamt scheint in den ersten 6 Stunden nach Einleitung der Therapie einer medikamentösen Reduktion von ventrikulären Ektopien Grenzen gesetzt zu sein. Es kam in beiden Behandlungsgruppen nur zu einer langsamen Reduktion der Extrasystolen. Zu diesem Zeitpunkt ist die spontane Ektopie-neigung noch so gross, dass in der Kontrollgruppe noch eine Zunahme der ventrikulären Extrasystolen und Salven zu verzeichnen war. Dabei kann von einem vergleichbaren Zeitpunkt des Infarkteintritts in den untersuchten Gruppen ausgegangen werden.

Hinsichtlich der ventrikulären Salven ergab sich ein deutlicher Vorteil für Prajmalium. Auch war die Anzahl der Salven in der Kontroll- und Lidocaingruppe nicht signifikant unterschiedlich. Offenbar ist die Reduktion von ventrikulären Salven mit Prajmalium sicherer erreichbar als mit Lidocain.

PRAJMALIUM

Schon während der ersten beiden Stunden nach Therapiebeginn kam es unter Prajmalium-bitartrat zu einer Verminderung der ventrikulären Extrasystolen um 16 %. Wirkspiegel werden nach 20 - 30 Minuten erreicht. Wette und Nieth geben den Wirkungseintritt von Prajmalium-bitartrat mit einer Stunde an (34). Die Wirkdauer beträgt 5 - 6 Stunden (4,30). Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Insbesondere kam es nicht zu einer Zunahme der Herzinsuffizienz (die meisten Patienten wurden hämodynamisch überwacht) und ebenso nicht zu auffälligen QRS-Verbreiterungen (1,7,13,16,31,32,33,34).

Im Langzeitversuch ist die Wirkung von Prajmalium mehrfach bestätigt worden (4,7,14,17,24,30,32,34). Dabei wurden über Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Störungen und intrahepatische Cholestasen berichtet (7,16,17,24,29,30,32,34). Bei Dosierungen über 3 mg/kg Körpergewicht hat man bereits mit Intoxikationen zu rechnen (30,39).

LIDOCAIN

Lidocain ist weiterhin als Standardmedikation in der akuten Infarktphase anzusehen. Man kann aber unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs nicht davon ausgehen, dass gegenüber einer oralen Medikation generell eine schnellere Reduktion der Extrasystolie zu erzielen ist.

Obwohl viele Autoren die Einleitung der Lidocain-Therapie mit Bolus empfehlen (9,11,19,28), konnten wir uns zu diesem Vorgehen bei einer mittleren Anzahl von 45 VES/h nicht entschliessen. Bei vorbestehenden intraventrikulären Überleitungsstörungen bzw. bei multiplen Arrhythmien, scheint ein langsamer Therapiebeginn sinnvoller (10,23),

zumal nach Bolus-Injektion gehäuft Nebenwirkungen beschrieben wurden (9,10,11,15,21,35). Die Bolusgabe scheint nach Borer und Mitarb. bei anschliessender Dauerinfusion ohne Einfluss auf den Anstieg der Flimmerwelle zu sein (32). Da ausserdem die Zeit bis zur Vollwirkung 6 - 8 Stunden dauert, ist von der Bolus-Injektion wegen der kurzen Halbwertszeit von 20 Minuten kein grosser Effekt zu erwarten (1,31).

Die Angaben in der Literatur bezüglich der Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen bei Infarktpatienten sind nach wie vor widersprüchlich. Lie und Mitarb. berichten über eine signifikante Senkung der Häufigkeit von Kammerflimmern bei Infarktpatienten, die nach einem initialen Bolus von 100 mg i.v. über 48 Stunden 3 mg Lidocain pro Minute bekamen (18). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Mogensen u. Mitarb. (20). Bleifeld u. Mitarb. dagegen vertreten die Ansicht, dass bei prophylaktischer Anwendung von Lidocain bezüglich der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen kein Unterschied zu einer nicht behandelten Gruppe besteht (2). Ramdohr und Wirtzfeld kommen zu dem Schluss, dass eine generelle Prophylaxe mit Lidocain nicht sinnvoll ist, vielmehr aber bei Nachweis von Rhythmusstörungen gezielt therapiert werden sollte (32, 35).

Dabei ergibt sich die Frage, ob die Lidocaindosis ausreichend war (2). Die Dosis von 3 g/24 h wird jedoch von zahlreichen Autoren als wirksam angesehen (7,19,20,25,26,28)

Nebenwirkungen unter Lidocain-Therapie wurden nicht beobachtet. Laut Simon kommen sie nur bei Überdosierung von mehr als 750 mg/kg Körpergewicht (ca. 10 mg/min) vor (31). Dabei wurde über Schläfrigkeit, Krämpfe, Paraesthesien, Rhythmus- und intraventrikuläre Leitungsstörungen, sowie AV-Block berichtet (1,11,15,18,20,21,23,25,26).

Zusammenfassend ergibt sich, dass im Vergleich zu einer nicht behandelten Kontrollgruppe beide Substanzen, orales Prajmalium-bitartrat oder Lidocain intravenös, zu einer ähnlich stark ausgeprägten Reduktion der ventrikulären Extrasystolie beim frischen Herzinfarkt führen. Im angewandten Dosisbereich scheint die Wirkung von Prajmalium-bitartrat etwas früher einzusetzen und vor allem ventrikuläre Salven stärker zu reduzieren. Nebenwirkungen wurden weder unter Xylocain, noch unter Prajmalium-bitartrat beobachtet. Damit stellen auch orale Antiarrhythmica in der Initialphase des Herzinfarktes eine Alternative dar.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BLEIFELD, W., W. MERX, S.EFFERT :
Klinische Pharmakologie und Nebenwirkungen einiger
Antiarrhythmika
Dtsch.Med.Wschr. 96, 671 (1971)
2. BLEIFELD, W., W. MERX, K.W. HEINRICH, S.EFFERT :
Lidocain zur Arrhythmieprophylaxe beim frischen
Infarkt
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 78, 1035 (1972)
3. BORER, J.S., L.A. HARRISON, K.M. KENT, R. LEVY, R.E.
GOLDSTEIN, S.E. EPSTEIN :
Beneficial effect of lidocaine on ventricular electrical
stability and spontaneous ventricular fibrillation
during experimental myocardial infarction
Am.J.Cardiolog. 37, 860 (1976)
4. BUSSMANN, W.-D., H.J. HÄNEL, M. KALTENBACH:
Die Wirkung von Ajmalin-bitartrat auf die ventrikuläre
Extrasystolie beim frischen Herzinfarkt
Dtsch.Med.Wschr. 99, 2443 (1974)
5. BUSSMANN, W.-D., E. MÜLLER, M. KALTENBACH
Wirkung von Prajmalium-bitartrat auf die ventrikuläre
Dauerextrasystolie im Vergleich mit Procainamid
Dtsch.Med.Wschr. 101, 228 (1976)
6. COLTART, D.J., T.B. BERNDT, R. KERNOFF, D.C. HARRISON:
Anti-arrhythmic and circulatory effects of Astra W 36095
- a new lidocaine-like agent -
Am.J.Cardiolog. 34, 37 (1974)
7. DRANSFELD, B.:
Zur Behandlung der ventrikulären Extrasystolie mit
N-n-Propyl-Ajmalinium-hydrogencarbonat (NPAB)
Therapiewoche 21, 2632 (1971)

8. GADERMANN, E.:
Der Herzanfall durch Störungen der Reizbildung und
Erregungsleitung
Internist 12, 39 (1971)
9. HARRISON, D.C., R.E.STENSON, R.T. CONSTANTINO :
The relationship between blood-levels, infusion rates
and metabolism of lidocaine to its antiarrhythmic
action
In: Symposium on Cardiac Arrhythmias in Elsinore /
Denmark.
Hsg.: E.Sandø, E. Flensted-Jensen, K.H.Olesen
AB Astra, Södertälje / Schweden (1970) p. 427
10. HARRISON, D.C., E.L. ALDERMAN:
The pharmacology and clinical use of lidocaine as an
antiarrhythmic drug
Modern Treatment 9/2, 139 (1972)
11. HARRISON, D.C.:
Practical guidelines for the use of lidocaine
JAMA 233, 1202 (1975)
12. HEEG, E.:
Hämodynamische Wirkungen von rhythmisierenden Substanzen
In: Herzrhythmusstörungen, 2. Wiener Symposium
Hg.: H. Antoni, S. Effert
Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1974) S.137
13. HOMBURGER, H., H.ANTONI :
Elektrophysiologische Effekte von N-n-Ajmalinium-hydro-
gencarbonat (NPAB) am isolierten Säugetiermyokard
In: Herzrhythmusstörungen, 2. Wiener Symposium
Hg.: H. Antoni, S. Effert, Schattauer Verlag, Stuttgart-
New York (1974) S. 180
14. JOHANNES, E., G. KUGLER :
Die Beeinflussbarkeit myokardialer Heterotopien durch
Ajmalinbitartrat.
Med. Welt 23, 656 (1972)

15. KAUFMANN, G.:
Lignocaine for arrhythmias
Lancet 1, 868 (1968)
16. KLEIN, W.W., P.PAVEK, D.BRANDT :
Verhalten der linksventrikulären Dynamik unter NPAB
Arzneim.-Fortsch. 24, 2048 (1974.)
17. KOCH, R.:
Klinische und experimentelle Untersuchungen über Wirkung
und Wirkdauer von NPAB bei Herzrhythmusstörungen
Arzneim.-Forsch. 22, 2079 (1972)
18. LIE, K.I., H.J.WELLENS, F.J. VAN CAPELLE, D. DURRER :
Lidocaine in the prevention of primary ventricular
fibrillation.
A double-blind, randomized study of 212 consecutive
patients.
New Engl J Med 291, 1324 (1974)
19. MÄURER, W.:
Soforttherapie tachykarder Rhythmusstörungen
Rhein. Ärztebl. 27, 825 (1973)
20. MOGENSEN, L.:
Prophylactic use of lidocaine in a coronary care unit
In: Symposium on Cardiac Arrhythmias in Elsinore /Denmark
Hg.: E.Sandø, E.Flensted-Jensen, K.H. Olesen
AB Astra, Södertälje/Schweden (1970) p. 695
21. NAGLE, R.E., J.PILCHER :
Lignocaine for arrhythmias (letter to the editor)
Lancet 1, 1038 (1968)
22. RAMDOHR, B.:
Rhythmusstörungen bei akutem Myokardinfarkt,
Diagnostik und Behandlung
In: Antiarrhythmika, Prager Symposium 1972
Hg.: V.Haviar
Vydavatel'stvo Osveta, Martin / CSSR (1974)

23. ROOS, J.C., A.J.DUNNING:
Effects of lidocaine on impulse formation and conduction defects in man
Am.Heart J. 89, 686 (1975)
24. ROSENKRANZ, K.A., W.H. SCHRÖDER :
Ergebnisse der oralen Therapie von Herzrhythmusstörungen mit N-n-Propyl-Ajmalinium-Bitartrat
In: Antiarrhythmika, Prager Symposium 1972
Hg. V.Havíar, Vydavatel'stvo Osveta, Martin/ CSSR (1974)
25. RUNGE, M., H.J.AUGUSTIN, V.DÖRNER :
Zentralnervöse Erscheinungen bei Xylocain-Intoxikation
Archiv für Toxikologie 28/1, 72 (1971)
26. RUNGE, M.:
Lidocain als antiarrhythmische Substanz
Med.Welt 23, 928 (1972)
27. SCHÖNHERR, P., E.REICHELT, D.BÜLOW:
Prähospitale Arrhythmieprophylaxe des akuten Myokard-
infarktes mit Xylocitin
Dtsch.Gesundh.-Wesen, 31, 56 (1976)
28. SCHRÖDER, R., H.J. BUSCHMANN, J. DENNERT, B. RAMDOHR,
K.P. SCHÜREN:
Sofortmassnahmen beim Herzinfarkt
Med. Welt 20, 701 (1969)
29. SEIPEL, L., A. BOTH, G.BREITHARDT, U. GLEICHMANN,
F.LOOGEN:
Action of antiarrhythmic drugs on HIS bundle electrogram
and sinus node function
Acta Cardiologica 18, 251 (1974)
30. SHOENBERG, A., A.SAMUEL, J.FREIDMANN, S.SKLEROVSKI:
Ajmaline-bitartrat in arrhythmias
Harefuah- Journal of the Israel Medical Association 86,
70 (1974)

31. SIMON, H.:
Herzwirksame Pharmaka
Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1974)
32. WEGEHAUPT, R., W. HAGER :
Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit N-n-Propyl-
Ajmalin-Bitartrat
Dtsch.Med.Wschr. 95, 938 (1970)
33. WEIDNER, A., G.v.PHILIPSBORN :
Vergleichende experimentelle Untersuchungen über
Intoxikationen mit Ajmalin und N-n-Propyl-ajmalinium-hydro-
gentartrat (NPAB)
Arzneim.-Forsch. 21, 685 (1971)
34. WETTE, K., H.NIETH:
Beitrag zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit
N-Propyl-ajmalinium -hydrogentartrat _____
Therapiewoche 24, 3736 (1974)
35. WIRTZFELD, A., F.Ü.HIMMLER, W.BAEDEKER :
1 : 1 - Überleitung bei Vorhofflattern durch Lidocain
Ztschr.für Kardiol. 62, 882 (1973)

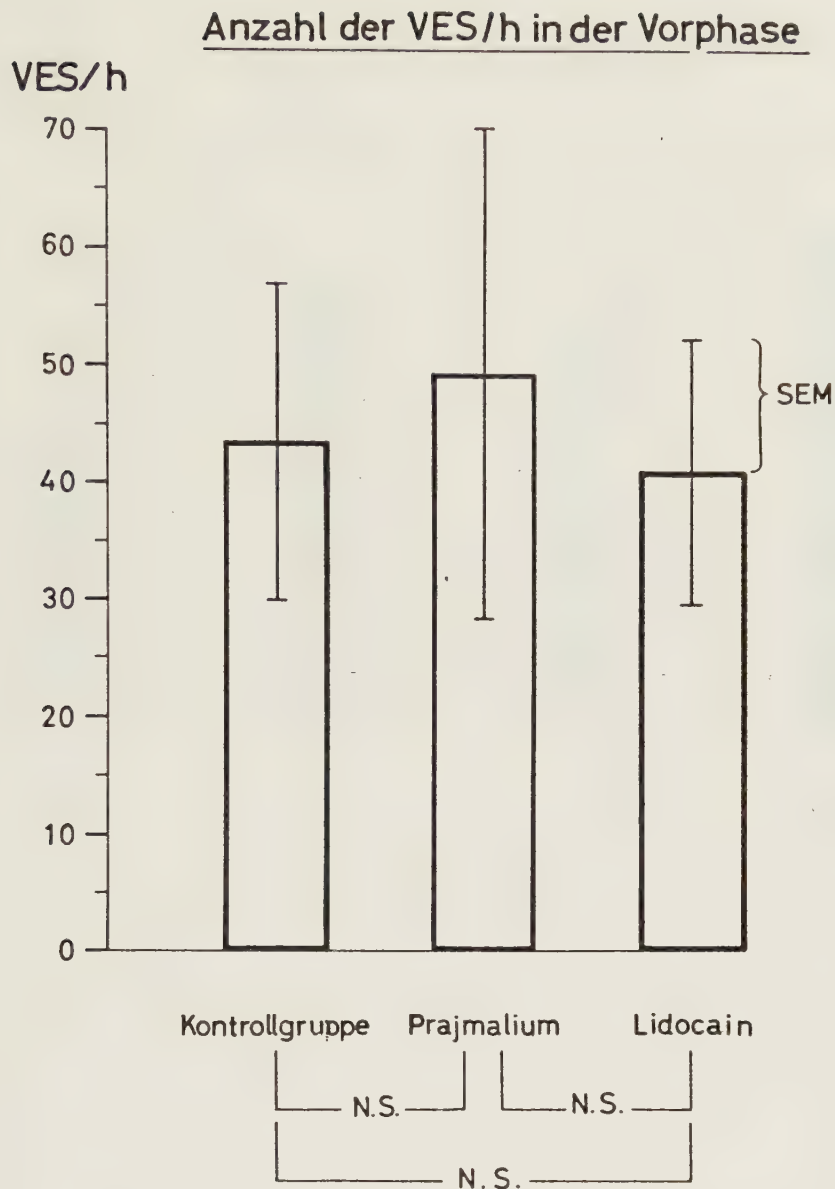


Abb. 1 :

Bei den Patienten der drei untersuchten Gruppen wurde eine 4 bis 6 stündige Vorphase ohne antiarrhythmische Therapie eingehalten. Die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro Stunde (VES /h) war in den drei Gruppen nicht wesentlich unterschiedlich (n.s. = nicht signifikant).

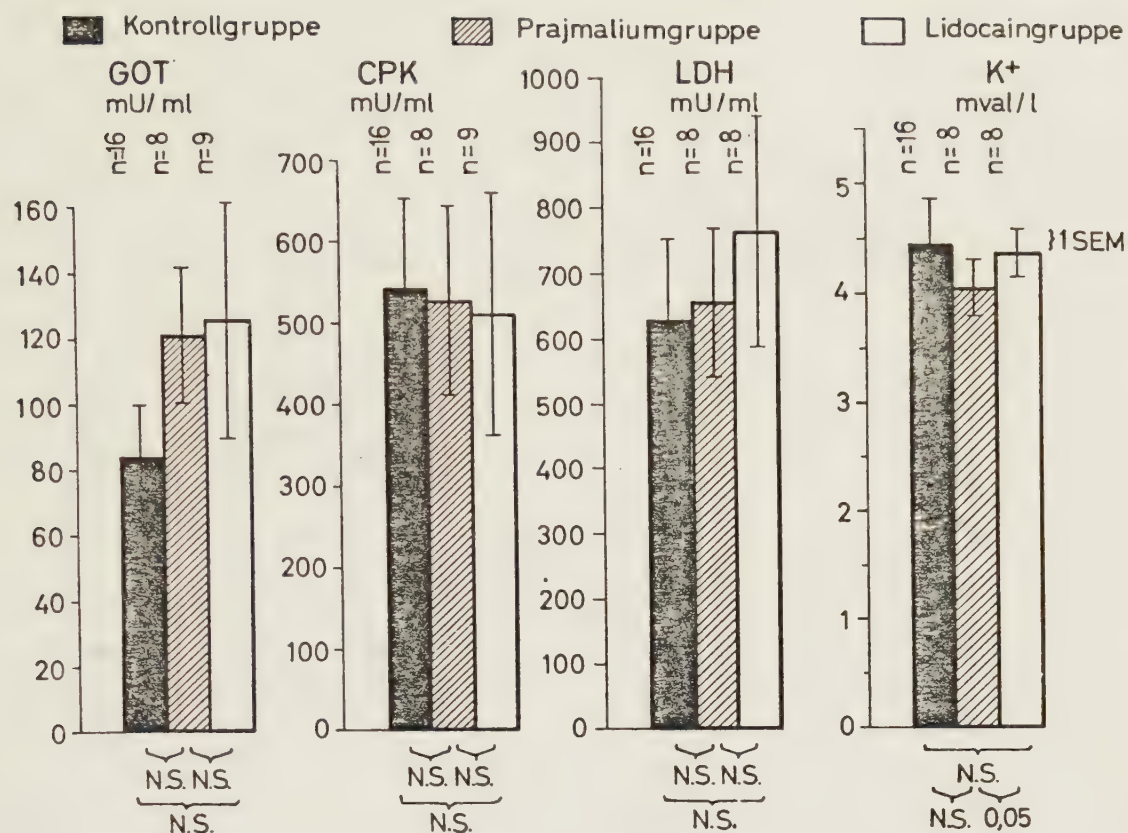


Abb. 2 :

Aufgetragen sind die Mittelwerte der grössten gemessenen Enzymwerte (GOT, CPK, LDH) und die Serum-Kaliumwerte in den drei untersuchten Gruppen. Hinsichtlich der Enzymwerte, insbesondere der Kreatinkinase ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, so dass auf gleich grosse Infarktausdehnung geschlossen werden kann. Lediglich der Serum-Kaliumwert war in der Prajmalium-Gruppe etwas niedriger als in der Lidocain-Gruppe.

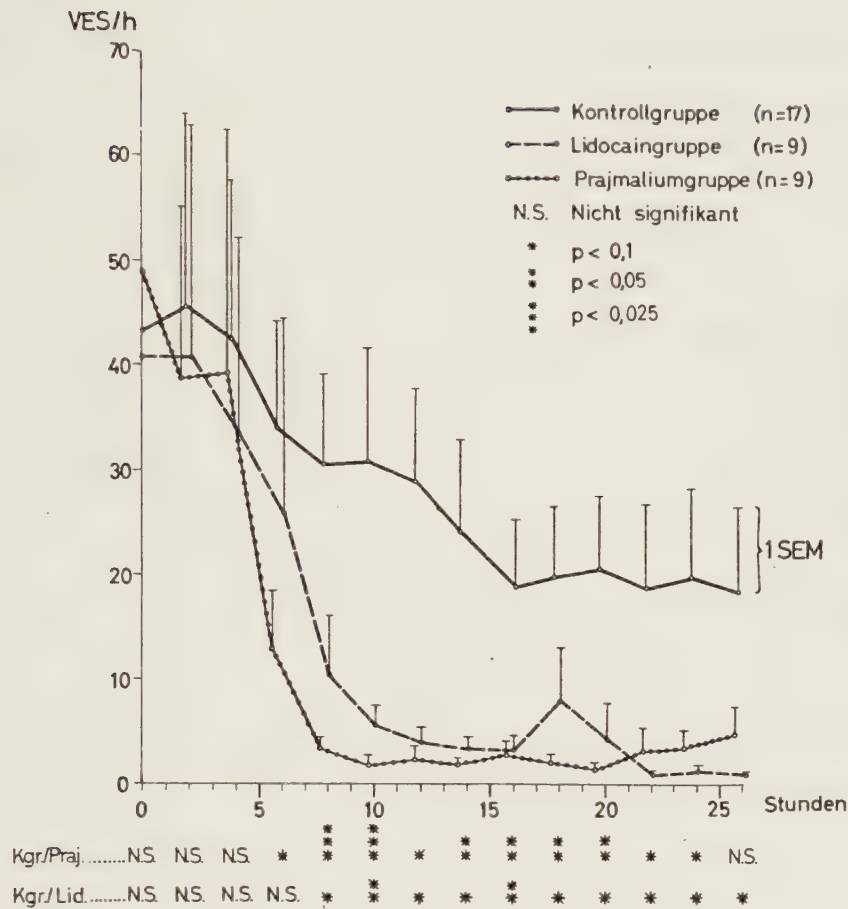


Abb. 3 :

Die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro Stunde (VES/h) ist gegen die Beobachtungszeit in Stunden aufgetragen. Mässige Zunahme und dann langsame spontane Abnahme der Extrasystoliehäufigkeit in der Kontrollgruppe. Unter beiden Substanzen, Lidocain und Prajmalium deutlich raschere Abnahme der ventrikulären Extrasystolen. Der Unterschied zur Kontrollgruppe ist 6 Stunden nach Gabe von Prajmalium signifikant, bzw. 8 Stunden nach Therapiebeginn mit Lidocain. Die Wirkung von Prajmalium scheint etwas früher einzusetzen und effektiver zu sein. SEM = mittlerer Fehler des Mittelwertes.

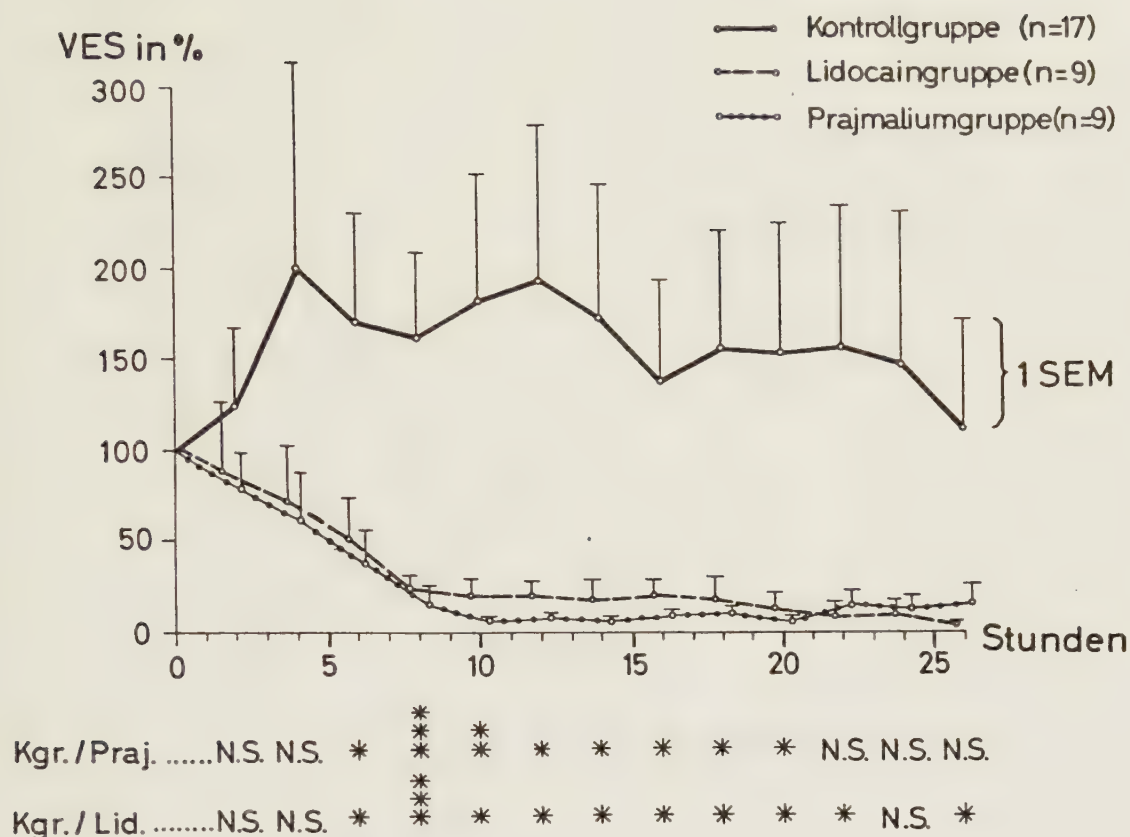


Abb. 4 :

Die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro Stunde in der Vorphase wurde gleich 100 % gesetzt. Während in der Kontrollgruppe noch eine Zunahme der ventrikulären Extrasystolen zu verzeichnen ist, kommt es in der Prajmalium- und Lidocain-Gruppe zur sofortigen Abnahme der Extrasystolenzahl. Signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe ergeben sich erst ab der 6. Stunde. Die Wirkung von Prajmalium setzt etwas früher ein und ist etwas ausgeprägter.

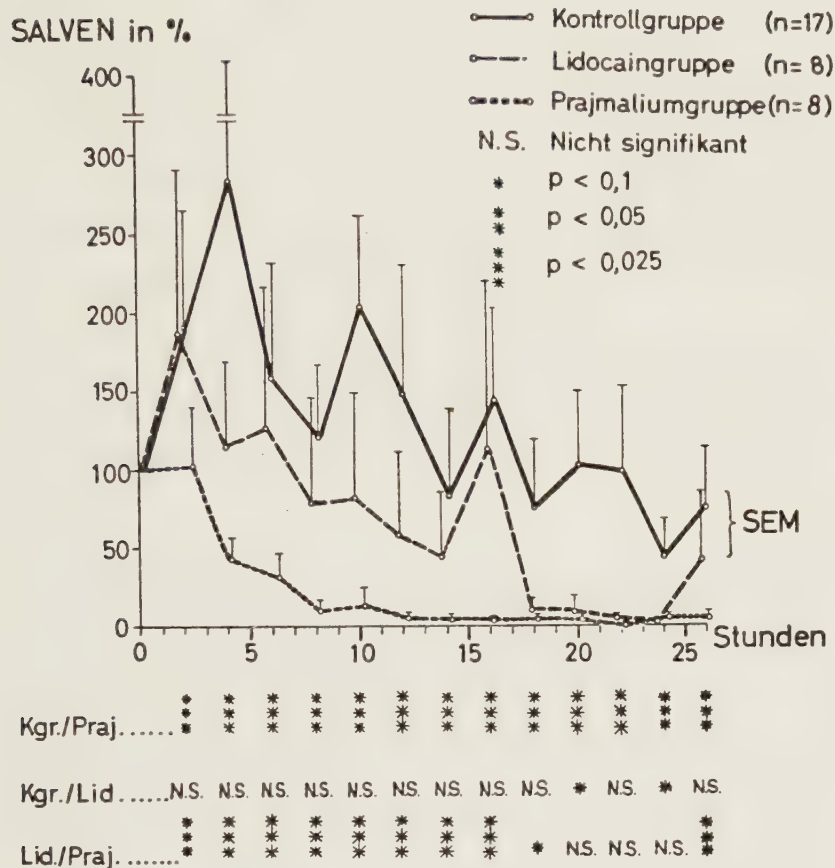


Abb. 5 :

Anzahl der Salven in Prozent der Vorhäse. In der Kontrollgruppe deutliche Zunahme innerhalb der ersten 4 Stunden (280 %), anschliessend diskontinuierliche Abnahme. Unter Lidocain erfolgt ebenfalls initial eine Zunahme, dann eine deutliche Reduktion, wenn auch der Unterschied zur Kontrollgruppe nicht signifikant war. Unter Prajmalium-bitartrat fehlte die Zunahme der Salven. Anschliessend rasche und anhaltende Reduktion bis zur vollständigen Eliminierung.

Lebenslauf

Am 18. Januar 1952 wurde ich als Tochter des Finanzbeamten Willi Hahn und seiner Ehefrau Gretel, geb. Kraus in Offenbach am Main geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Ludwig-Erk-Schule in Langen und wechselte dann auf das Dreieichgymnasium in Langen über, wo ich auch 1970 das Abitur ablegte.

Vom Wintersemester 1970/71 an studierte ich Medizin an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt. Hier bestand ich im Herbst 1973 das Physikum.

Während der klinischen Semester begann ich mit den Vorbereitungen zu meiner Dissertationsarbeit auf der Intensivstation des Zentrums der Inneren Medizin der Universitätsklinik Frankfurt.

Im März 1977 heiratete ich meinen Kommilitonen Friedrich Schreiber, mit dem gemeinsam ich im Januar 1977 das medizinische Staatsexamen abgelegt hatte.

Während der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich in der Chirurgischen Abteilung des Dreieichkrankenhauses Langen, der Inneren Abteilung des Höchster Stadtkrankenhauses und der Gynäkologischen Abteilung des Städtischen Marienkrankenhauses in Amberg/ Opf. In diesem Jahr beendete ich meine Dissertationsarbeit.

Nachdem ich Anfang April 1978 meine Approbation als Ärztin erhalten habe, bin ich zur Zeit in der Chirurgischen Abteilung des Diakonissenkrankenhauses in Frankfurt tätig.

Frankfurt a.M., den 1.10.1978

Friedrich Schreiber

Herrn Priv.-Doz.Dr.med. W.-D. Bussmann danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und seine ständige Bereitschaft zu freundlicher Beratung und fachlicher Kritik.

Mein Dank gilt auch den Ärzten und dem Pflegepersonal der Intensivstation des Zentrums der Inneren Medizin der Universitätsklinik Frankfurt für die immer gute Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinem Vater für die grosse Mühe und Hilfe bei der graphischen Gestaltung der Zeichnungen.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

VERGLEICH DER ANTIARRHYTHMISCHEN WIRKUNG
VON PRAJMALIUM-BITARTRAT ORAL UND LIDOCAIN I.V.
BEIM FRISCHEN HERZINFARKT

in der Abteilung für Kardiologie des Zentrums der Inneren Medizin unter Leitung von Herrn Priv.-Doz.Dr.med. W.-D. Busmann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 1.10.1978

Bylle Schreiber

